

## ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА И ЕГО АКТИВНЫХ ДЕРИВАТОВ В ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСАХ КРОВИ

Буянова С.В., Осочук С.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

**Введение.** Селективный транспорт лекарственных препаратов и биологически активных веществ (БАВ) давно привлекает внимание исследователей. К настоящему времени обоснована возможность транспорта лекарственных препаратов с помощью липопротеиновых комплексов (ЛПК) или их белковых компонентов [1, 3, 4, 5]. Однако проблема транспорта статинов - ингибиторов ключевого фермента синтеза холестерина (ХС)  $\beta$ -оксид- $\beta$ -метил-глутарил-кофермента-А-редуктазы (ОМГ-редуктазы 11134) и их распределения в составе фракций ЛПК прежде не изучалась.

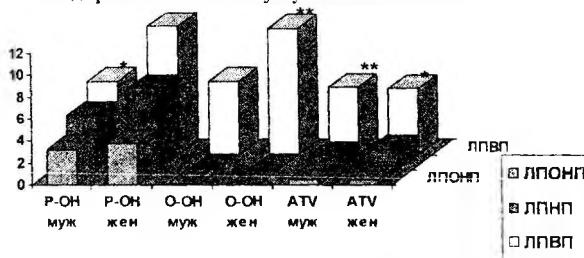
Исследование закономерностей распределения статинов в ЛПК позволит рассмотреть специфику их транспорта к периферическим тканям, что может позволить прогнозировать влияние статинов на синтез ХС в этих тканях. Учитывая высокую значимость ХС для построения мембран и модуляции их физико-химических свойств исследование доставки статинов периферические ткани представляется актуальным и необходимым. Среди коммерческих препаратов статинов наиболее широко используемым является аторвастатин [2].

**Цель.** Оценить распределение аторвастатина и его активных метаболитов в ЛПК у доноров.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели нами были обследованы 16 здоровых добровольцев, принимавших аторвастатин перорально однократно утром за 4 часа до завтрака в разовой дозе 80 мг. Аторвастатин для исследований был представлен фирмой ООО «Лекфарм». Кровь для исследований забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки через 30 минут и 60 часов с интервалом от 30 минут до 2 часов. Плазму крови получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге при 3000 оборотах в минуту, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили при температуре жидкого азота в сосудах Дьюара. В плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание аторвастатина (АТВ), пара-гидроксиаторвастатина (р-ОН) и орто-гидроксиаторвастатина (о-ОН). Идентификацию пиков осуществляли по времени удерживания стандартных образцов. Максимальные значения содержания исследуемых веществ в плазме крови определены через 2 и 2,5 часа. В связи с этим определение содержания АТВ и их дериватов в ЛПК проводили в плазме, полученной через 2 часа после приема препарата. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом ультрацентрифугирования [11]. Учитывая неправильное распределение исследуемых признаков, статистическую обработку проводили с применением непараметрических методов статистического анализа с использованием критерия Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Сравнение содержания АТВ и его дериватов в составе ЛПК мужчин и женщин не выявило достоверных отличий (рисунок 1), что в дальнейшем позволило объединить исследуемые группы (таблица 1).

Рисунок 1. Распределение аторвастатина и его дериватов по ЛПК у мужчин и женщин



\*-достоверные отличия между ЛПВП и ЛПОНП.

\*\* - достоверные отличия ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП

Вместе с тем распределение ATV и его дериватов по ЛПК в группах мужчин и женщин, выявило отличия. Так, у мужчин содержание ATV в составе ЛПВП достоверно выше, чем в составе ЛПНП и ЛПОНП ( $p=0.02$  и  $p=0.01$ , соответственно) (рисунок 1). Содержание p-OH в ЛПВП достоверно выше лишь по сравнению с ЛПОНП ( $p=0.049$ ). В свою очередь, у женщин содержание ATV достоверно выше в ЛПВП только по сравнению с ЛПОНП ( $p=0.008$ ). В тоже время, содержание o-OH у женщин в ЛПВП достоверно выше, чем в ЛПОНП и ЛПНП ( $p=0.035$  и  $p=0.035$ , соответственно).

Поскольку ЛПВП осуществляют преимущественно обратный транспорт ХС и поглощаются главным образом печенью, приведенные результаты позволяют предположить, что у мужчин ATV оказывает меньшее влияние на активность синтеза ХС в периферических клетках, и после циркуляции в крови вновь поступает в печень и выводится в кишечник. Поскольку содержание p-OH в ЛПВП мужчин не отличалось от такового в ЛПНП, можно предположить, что этот активный метаболит ATV может снизить активность синтеза ХС в периферических клетках, поступая в них путем рецепторно-опосредованного захвата. Учитывая, что содержание ATV в ЛПНП у женщин не отличалось от такового в ЛПВП можно допустить, что синтез ХС в периферических клетках будет снижен за счет доставки ATV в составе ЛПНП через apo-B<sub>100</sub>/E рецептор. В свою очередь, o-OH транспортируется только ЛПВП, что может обуславливать его невысокую активность в отношении синтеза ХС в периферических тканях. Однако, учитывая отсутствие отличий в содержании p-OH и ATV в ЛПК мужчин и женщин, сделать однозначный вывод о наличии достоверных гендерных отличий в действии ATV и его дериватов используемыми методами математической обработки представляется затруднительным.

Таким образом, анализ распределения ATV и его дериватов у женщин и мужчин выявил некоторые отличия.

Распределение ATV и его дериватов по основным классам ЛПК в объединенной группе выявило следующее: содержание ATV и o-OH в ЛПВП достоверно выше, чем в ЛПНП и ЛПОНП ( $p=0.003$ ,  $p=0.007$  и  $p=0.0002$ ,  $p=0.008$ , соответственно) (таблица 1), а содержание p-OH в ЛПВП достоверно выше только по сравнению с ЛПОНП ( $p=0.03$ ). В тоже время, содержание p-OH в ЛПНП было также достоверно выше, чем в ЛПОНП. Такое распределение ATV и его активных метаболитов позволяет предположить, что наиболее активное влияние на синтез

ХС в периферических клетках оказывает р-ОН, поскольку способен поступать в клетки в составе ЛПНП посредством связывания с апо-В<sub>100</sub>/Е рецепторами [6].

Таблица 1. Распределение аторвастатина и его дериватов по основным классам липопротеиновых комплексов			
	р-ОН нг/мл	о-ОН нг/мл	АТВ нг/мл
ЛПВП	9,31±10,93	9,24±13,43	6,0±4,91
Р(НП)		<0,007	<0,003
Р(ОНП)	<0,005	<0,008	<0,0002
ЛПНП	6,13±3,54	0,02±0,075	1,51±3,11
Р(ОНП)	<0,03		
ЛПОНП	3,46±2,52	0,08±0,3	0,46±0,92

### Выводы.

1 Распределение АТВ и его активных метаболитов внутри групп обследованных мужчин и женщин имеет некоторые отличия.

2. Содержание АТВ и его дериватов в ЛПК мужчин и женщин не имеют достоверных отличий.

3. В объединенных группах АТВ и о-ОН связаны преимущественно с ЛПВП, а р-ОН - преимущественно в составе ЛПВП и ЛПНП.

### Литература:

1 Поляков, Л.М. Липопротеины плазмы крови: транспортная система для ксенобиотиков и биологически активных веществ / Л.М. Поляков // Бюллетень СО РАМН - 1998 - Т. 3. - С. 23-29

2 Ялымов, А.А. Влияние аторвастатина на показатели липидного обмена, микроциркуляции и суточного мониторирования ЭКГ у больных острым коронарным синдромом / А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, В.С. Задонченко // От диспансеризации к высоким технологиям: материалы конгресса кардиологов Москва 10-12 октября 2006. - М., 2006. -С. 449

3 Beaumont, J.L. Binding to plasma lipoproteins of chlorophenoxyisobutyric, tibrac and nicotinic acids and their esters: its significance for the mechanism of lipid lowering by clofibrate and related drugs / C. Dachet // Atherosclerosis. - 1976. - Vol. 25. - P. 255-266.

4 Beaumont, J.L. Binding to plasma lipoproteins of chlorophenoxyisobutyric, tibrac and nicotinic acids and their esters / C. Dachet // Proc R Soc Med. - 1976. - Vol. 69. - P. 41-43.

5 Beaumont, J.L. Serum lipoproteins and antilipemic drugs related to clofibrate. Their in vitro interaction / C. Dachet // Atherosclerosis. -1973. -Vol 17. - P. 419-433.

6 Brown M.S., Goldstein J.L. Receptor-mediated endocytosis: Insights from the lipoprotein receptor system / M.S.Brown, J.L.Goldstein// Proc. Nat Acad. Sci U.S.A. - 1979. - Vol 76. - P 3330-3337

7 Lindgren, F.T. Analysis of low-density lipoproteins by preparative ultracentrifugation and refractometry / A. Nichols, N. Freeman, R. Wills, L. Wing, J. Gullberg // Journal of lipid research. - Vol. 5. - 1964. - P. 68-74.